



特 許 願

昭和49年5月22日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 発明者

アマガサシムコシカマチ

兵庫県尼崎市武庫豊町2の5の53の303

ハマダ ヨシノリ
浜田 芳徳 (ほか1名)

3. 特許出願人 郵便番号 541

ササカシニシロシロシロシロ

大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

ササノ ササノサ
(192) 塩野製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区洲上2丁目47番地

塩野製薬株式会社特許部(電話06-438-5861)

弁理士(6703) 岩 崎 光

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

1通

(2) 委 任 状

1通

(3) 願 書 副 本 49-058241

1通



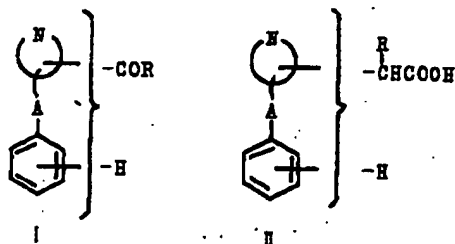
明 細 書

1. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式Iで表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フォスホランを反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式IIで表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



(式中、 C_6H_4 はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、チトラゾールまたはチアゾールをかわし、Rは炭化水素基をかわし、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基をかわし、 C_6H_4 および

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 50-149668

⑬公開日 昭50.(1975) 11.29

⑭特願昭 49-58244

⑯出願日 昭49.(1974) 5.22

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 5647 44

6762 44

7306 44

5647 44

⑫日本分類

16 E351

16 E431

30 B4

30 C0

⑬Int. Cl?

C07D277/34

C07D277/36

C07D277/38

C07D277/42

C07D213/62

C07D213/74A

A61K 31/425

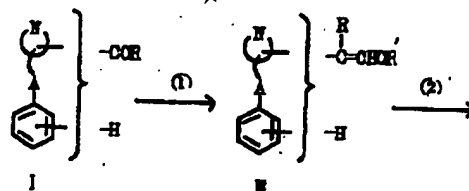
A61K 31/44

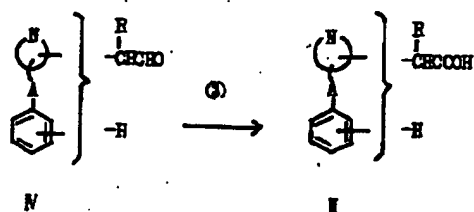
び上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1~3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。但しCがチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄をかわす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。





(式中、 \bigcirc はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を表わし、 \bigcirc および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1〜3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく、-COH基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい、Rはアルキル基を表わす。但し \bigcirc がチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスフォランと反応させるいわゆるウィティツヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分

- 3 -

反応させるのが通常実務的である。反応は通常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水溶液の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物Nは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物Nのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、および③の工程において反応を受

特開 昭50-149668 (2)
 けに付し化合物Nとした(反応②)後酸化反応に付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応③)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。
 反応①は通常のウィティツヒ反応に従って行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスフォラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフォスフォラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フォスフォラン、エトキシメチレントリブチルフォスフォランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フォスフォランにハロゲン化水素が付加したフォスフォニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加圧下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

- 4 -

ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

かくして得られた化合物IIはさらに分留、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフォスフォリウムクロライド2.33g(8mmol)をエーテル240mlに懸濁し、内温15〜20℃で1/25

モルフェニルリチウムエーテル溶液 60 ml を滴下
 後 15°C で 15 分間かきまぜる。ユーフェノキシ
 ー5-アセチルピリジン 2/4 g のエーテル溶液
 140 ml を 30 分で滴下後室温で 14 時間かきま
 ぜる。不溶物を除去し母液に氷水を注ぎエーテル
 で抽出する。抽出液を水洗。乾燥後溶媒を留去し
 残渣 12.62 g をシリカゲルカラムクロマトに付
 す。ベンゼン/酢酸エチル (50:1) 溶出部を
 減圧蒸留すると b_p 4.65/147~149°C のユーフェ
 ノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)
 ピリジン 1.42 g を得る。

元素分析 $C_{15}H_{15}O_2N$ として
 計算値: C, 74.66; H, 6.37; N, 5.89
 実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79
 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} 1658, 1590
 NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.88, 1.95 (3H, d), 1.367,
 3.70 (3H, s), 4.12, 4.33 (3H, q)
 本品 1.42 g を 2N 塩酸 50 ml に加え、窒素気
 流中一夜かきまぜた後反応液にベンゼン 10 ml を
 入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム 1.3 g の水

- 7 -

Ca(nH_2O): カルシウム塩 (n 水和物を表わす)

Al: アルミニウム塩 d: 分解点

(以下余白)

明 50-149688 (3)
 溶液 30 ml を 20 分で滴下さらに室温で 10 分間
 かきまぜた後不溶物を除去し母液を炭酸水素ナト
 リウムで pH 3~4 としてエーテルで抽出する。抽
 出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し
 10% 塩酸で pH 4 とした後エーテルで再び抽出す
 る。抽出液を水洗。乾燥し溶媒を留去する。残渣
 610 mg をベンゼン/石油エーテルで再結晶する
 と 88~90°C の 2-(2-ユーフェノキシ-5-
 ピリジル)プロピオン酸 210 mg を得る。本品は
 他の方法により調製された標品と同定された。

実施例 2

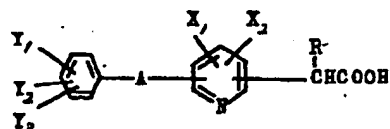
以下実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。
 なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を
 表わし、A 欄において例えば 2-0 はピリジン環
 の 2 位がエーテル結合していることを表わし、X,
 Y, Y₂ および Y₃ 欄において例えば 4-Cl はクロ
 ルが母核の 4 位を置換していることを表わす。

Me: メチル基 Me: メトキシ基 Et: エチル基

iso-Bu: イソブチル基 Ac: アセチル基 An: アニリノ基

CH₂-C: シクロプロピルメチル基

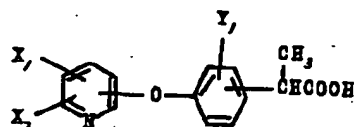
- 8 -



実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R - A -	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
2	3	Me 5-0	H	H	H	H	H	133~135s
3	4	Me 2-0	H	H	4-Cl	H	H	119~120d
4	4	Me 2-0	H	H	H	H	H	98~99d
5	4	Me 2-0	H	H	2-Cl	H	H	107.5~108.5d
6	4	Me 2-0	H	H	3-Cl	H	H	84~85d
7	3	Me 2-0	H	H	4-Cl	H	H	110~111
8	3	Me 2-0	H	H	H	H	H	94~95
9	3	Me 4-0	H	H	4-Cl	H	H	114~115
10	2	Me 4-0	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O)135~136
11	2	Me 4-0	H	H	4-Cl	H	H	Ca(2H ₂ O)80~81d
12	4	Me 2-S	H	H	4-Cl	H	H	A664~65
13	4	Me 2-0	H	H	4-Met.	H	H	129~130d
14	4	Me 2-0	H	H	4-Me	H	H	101~102d
15	3	Me 4-S	H	H	H	H	H	114.5~115.5
16	3	Me 4-0	H	H	4-Me	H	H	98~99
17	4	Me 2-S	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O)140~141
18	3	Me 4-0	H	H	4-Met	H	H	Ca(1/2H ₂ O)155
19	4	Et 2-0	H	H	4-Cl	H	H	92~93
20	3	Me 4-0	H	H	3-Cl	H	H	106~107
21	4	Me 2-0	H	H	4-CN	H	H	105~106d
22	3	Et 4-0	H	H	4-Cl	H	H	A6236
23	4	Me 2-0	H	H	4-COOH	H	H	154~156d
24	4	Me 2-0	H	H	3-CF ₃	H	H	Ca(2H ₂ O)155~157
25	3	Me 4-S	H	H	4-Cl	H	H	Ca(H ₂ O)150 160~162
26	4	Me 2-0	H	H	4-CONH ₂	H	H	200~201 (発泡)
27	4	Me 2-0	H	H	4-OH	H	H	Ca(4H ₂ O)187~189
28	4	Me 2-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(2H ₂ O)132.5~133.5
29	3	Me 4-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(4H ₂ O)145
30	3	Me 4-0	H	H	4-OH	H	H	Ca(H ₂ O)205
31	4	Me 2-0	H	H	4-NO ₂	H	H	115~116d
32	4	Me 2-0	H	H	4-NH ₂	H	H	132~133d
33	4	Me 2-0	H	H	4-NHAc	H	H	142~143d
34	4	Me 2-0	H	H	4-NHCOOEt	H	H	136~137d

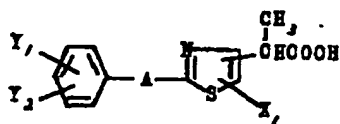
実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R - A -	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
35	4	Me 2-0	H	H	4-MeCO ₂ Na	H	H	106~108d
36	3	Me 4-0	H	H	4-Br	H	H	119~120
37	4	Me 2-0	H	H	3*-ベンゾ	H	H	135~139d
38	3	Me 6-0	H	H	4-CN	H	H	120~121
39	3	Me 4-0	4-Me	H	H	H	H	135~136
40	3	Me 6-0	3-Me	H	H	H	H	92~93
41	3	Me 4-0	H	H	2-Me	3-Me	H	115~116
42	3	Me 4-0	H	H	2-Cl	H	H	96~97
43	3	Me 4-0	H	H	3-Me	H	H	65~67
44	3	Me 4-0	H	H	3-Me	H	H	81~82
45	3	Me 4-0	H	H	3-Me	5-Me	H	120~121
46	3	Me 4-0	H	H	3-Me	4-Me	H	90~91
47	3	Me 4-0	H	H	H	H	H	145~146
48	3	Me 4-0	H	H	4-iso-Bu	H	H	77~78
49	4	Me 2-0	H	H	3-Me	5-Me	H	86~87d
50	3	Me 4-0	3-Me	H	H	H	H	107~108
51	3	Me 4-0	H	H	3-Me	5-Me	H	Ca(2H ₂ O)/95d
52	3	Me 4-0	H	H	3-Me	4-Me	H	Ca(2H ₂ O)/89d
53	3	Me 4-0	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca(1.5H ₂ O)/202d
54	4	Me 2-0	H	H	3-Me	4-Me	H	123~124d
55	4	Me 2-0	H	H	3-Me	5-Me	H	103~104d
56	3	Me 4-0	H	H	3-Me	3-Me 5-Me	H	128~129
57	3	Me 4-0	H	H	3-Me	4-Me 5-Me	H	113~114
58	3	Me 4-0	H	H	3-Me	4-Me 5-Me	H	155~156
59	3	Me 4-0	H	H	2-Me	4-Me 6-Me	H	135~136
60	3	Me 4-0	H	H	3*-(CH ₂) ₄ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/69d	
61	4	Me 2-0	H	H	3-Me	3-Me 5-Me	H	125~126d
62	4	Me 2-0	H	H	3-Me	4-Me 5-Me	H	126~127d
63	3	Me 4-0	H	H	2,3-(CH ₂) ₄ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/69~66d	
64	3	Me 4-0	H	H	3*-ベンゾ	H	H	1205~1215
65	3	Me 4-0	H	H	2,3-ベンゾ	H	H	131~132
66	3	Me 4-0	4-Me 5-Me	H	H	H	H	144~145
67	4	Me 2-0	3,6-ベンゾ	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)/216~217	
68	3	Me 4-0	4,5-ベンゾ	H	H	H	H	122~123
69	3	Me 4-0	4,5-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	151~152
70	3	Me 4-0	H	H	3*-(CH ₂) ₃ -	H	H	1225~1235

実施例 No.	R -CHCOOH の位置	H	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
71	3	Me	6-O	H	H	3-Met	H	H	62.5~70.5
72	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)2/5d
73	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H	167~169
74	3	Me	6-O	H	H	4-NO ₂	H	H	161~162

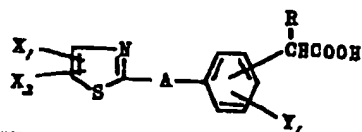


実施例 No.	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	Y ₁	R -CHCOOH の位置	mp(°C)
75	H	H	2	H	3	76~77
76	H	H	2	H	4	129~130
77	5-OH	H	2	H	4	198~200
78	5-OCH ₃	H	2	H	4	211~212
79	H	H	3	H	4	130~131
80	H	H	4	H	4	180~181
81	3,4-(CH ₃) ₂	-	2	H	4	166~167
82	3,4-ベンゾ	-	2	H	4	145~147
83	3-Me	4-Me	2	H	4	155.5~156
84	4-Me	5-Me	2	H	4	142~143
85	4-Me	H	2	H	4	123~124
86	6-Me	H	2	H	4	Ca(H ₂ O)27.3~37.5
87	3-Br	H	2	H	4	137~138
88	2-Me	H	4	H	4	152~153
89	5-Me	H	2	H	4	132~134
90	3-Me	H	2	H	4	121~122
91	H	H	2	2-Me	4	107~108
92	H	H	2	2-Met	4	Ca(H ₂ O)1/58d
93	※1	H	2	H	4	136~138

※1 5-CHCH₃COOH



実施例 No.	Y_1	Y_2	A	X_1	CH_2 -CH(COOH) の位置	$m.p.(^{\circ}\text{C})$
94	H	H	O	4-Me	5	110~111
95	2-Me	3-Me	O	4-Me	5	142~143
96	3- CF_3	H	O	4-Me	5	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/106d$
97	4-Me	H	O	4-Me	5	118, $\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/146d$
98	4-Cl	H	O	4-Me	5	93~94, $\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/133$
99	H	H	S	4-Me	5	128~130
100	H	H	O	H	5	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/169~170d$
101	4-Cl	H	O	H	5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})/45d$
102	H	H	NH	4-Me	5	145d
103	3- CF_3	H	NH	4-Me	5	195d
104	H	H	O	H	4	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/42d$
105	H	H	O	5-Me	4	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/42d$
106	4-Cl	H	O	H	4	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/133~135d$
107	4-Cl	H	O	5-Me	4	$\text{Ca}(\text{2.5H}_2\text{O})/134~136$
108	H	H	N-Me	H	4	79~80d
109	H	H	N-Me	4-Me	5	141~142
110	H	H	N-79 μ	4-Me	5	106~107
111	H	H	N- CH_2 -4	4-Me	5	120~121
112	H	H	N-Me	H	5	198~200
113	H	H	N-79 μ	H	5	134~135
114	H	H	N- CH_2 -4	H	4	$\text{Ca}(\text{3H}_2\text{O})/180~183$
115	H	H	N-79 μ	H	4	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{O})/120~125d$
116	H	H	N-79 μ	H	4	$\text{Ca}(\text{2H}_2\text{O})/173~178d$



特開 昭50-149668 (8)

実施例 No.	X ₁	X ₂	A	Y ₁	R -CHCOOH の位置	R	mp(°C)
117	H	H	O	H	4	Me	119~120
118	p-Me	p-Me	O	H	4	Me	122~124
119	p-Me	H	O	H	4	Me	87~88
120	H	H	O	2-Met	4	Me	Ca(H ₂ O)/75d
121	H	H	O	H	4	アリル	Ca(H ₂ O)/34d
122	H	H	O	H	3	Me	88~89
123	H	H	H-Me	H	4	Me	123~124
124	H	H	H-アリル	H	4	Me	118~119
125	H	H	O	H	4	Et	115~116
126	H	H	O	H	4	ベンジル	121~122
127	H	H	O	H	4	※2	99~100
128	H	H	O	H	4	※3	111~112
129	H	H	O	H	4	-CH ₂ -	85~86
130	H	H	O	2-Me	4	Me	93~94

※2 -CH₂C≡CH

※3 -CH₂CCH₃=CH₂

- 14 -

実施例 131~134

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

2-[4-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸、mp 177~178°C。

2-[4-(1-フェニル-1,2,2,4-テトラゾリルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 165~166°C。

2-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 174~175°C。

2-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 184~185°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

4 前記以外の発明者

サカイサンショウドオリ
大阪府堺市三条通2の5
オカダ ケツ オ
岡田 哲 夫

昭 53 11. 18 新

特許法第17条の2による補正の掲載

昭和49年特許願第58244号(特開昭
50-149668号 昭和50年11月29日
発行公開特許公報50-1497号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

庁内整理番号	日本分類
6762 44	16 E351
7306 44	16 E431
5647 44	30 B4
5647 44	30 C0

手 続 補 正

(意見書に代えて)

昭和53年11月19日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和49年特許願第 58244 号

2. 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区鷺洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光 雄

5. 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発注日)

1. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

2. 補正の内容

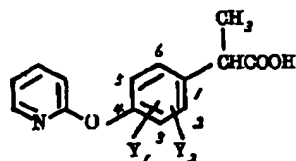
(1) 明細書8頁1行目の「実施例2」を「実施
例2-130」に訂正する。

(2) 同書12頁実施例7のX欄の「3-Br」
を「5-Br」に訂正する。

(3) 同書15頁の実施例131~134の次に下
記の実施例135~169を追加する。

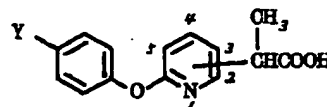
「実施例135~169

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を
得る。



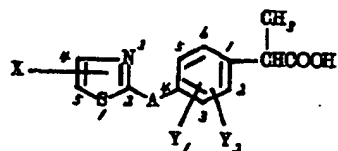
(以下余白)

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
135	2-Me	H	150~151
136	3-Cl	H	98~99
137	2-Cl	H	145~146
138	3-Cl	5-Cl	127~128



実施例 No.	Y	X	mp(°C)
139	i-Pr	3	89~91
140	Pr	3	81.5~82.5
141	t-Bu	3	112~113
142	n-Bu	3	67~71
143	Bu	3	C ₆ H ₅ O 140~142
144	i-Bu	3	Ca 114~119(d)

X プロピオン酸残基の置換位置



実施例 No.	X	A	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
145	H	O	2-Me	H	120~121
146	H	O	3-C ₆	H	115~116
147	H	O	2-C ₆	H	86~87
148	H	N-Me	3-C ₆	H	Ca·4H ₂ O 175~178
149	H	S	H	H	85~87
150	H	O	2-C ₆	3-Me	147~148
151	H	O	3-F	H	107~108
152	H	O	2-Me	5-C ₆	130~131
153	H	NH	3-C ₆	H	144~145
154	4-Me	NH	2-C ₆	H	183~188
155	4-Me	NH	3-F	H	163~164
156	4-Me	NH	2-F	H	202~204
157	H	NH	2-F	H	190~191.5
158	H	NH	3-C ₆	5-C ₆	177~178

159	4-Me	N-Me	3-C ₆	5-C ₆	138~139
160	4-Me	NH	3-Me	H	201~202
161	H	N-Me	3-C ₆	5-C ₆	180~181
162	H	N-Me	2-F	H	111~112.5
163	H	O	2-F	H	74~75
164	H	NH	3-F	H	160~161
165	H	N-Me	2-Me	H	163~166
166	H	N-Me	3-F	H	98~100
167	H	NH	2-C ₆	H	174~175
168	H	NH	2-Me	H	160~161.5
169	H	N-Me	2-C ₆	H	141~142

各表中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基

t-Bu:t-ブチル基 s-Bu:sec-ブチル基

i-Bu:イソブチル基。その他の略号は前記の意味を表わす。

以上